

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-018914

(43)Date of publication of application : 23.02.1981

---

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

---

(21)Application number : 54-093636

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 25.07.1979

(72)Inventor : TAKI KAZUO  
TAKAHIRA HIDEO

---

## (54) UBIDECARENONE COMPOSITION HAVING GOOD ABSORBABILITY

### (57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition, effective for improving the coronary function, and comprising ubidecarenone and a higher fatty acid or its monoglyceride or a mixture thereof as constituents.

CONSTITUTION: A ubidecarenone composition, having good absorbability, and comprising (A) 1pt. ubidecarenone and (B) 0.2pt. or more a higher fatty acid, e.g. oleic, linoleic or linolenic acid, its glyceride or a mixture thereof in the form of a powder, a granule with a binder, a compressed tablet or a capsule enclosing the powder or granule.

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭56—18914

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/00識別記号  
内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)2月23日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

## ⑭ 吸收良好なユビデカレノン組成物

⑮ 発明者 高比良英雄

坂戸市伊豆の山町10—14—407

⑯ 特願 昭54—93636

⑯ 出願人 エーザイ株式会社

⑰ 出願 昭54(1979)7月25日

東京都文京区小石川4丁目6番

⑱ 発明者 滝和夫

10号

柏江市岩戸北3—13—2

## 明細書

## 1. 発明の名称

吸收良好なユビデカレノン組成物

## 2. 特許請求の範囲

ユビデカレノンと高級脂肪酸もしくは高級脂肪モノグリセライド又はその混合物とを組成成分とするユビデカレノン組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は吸收良好なユビデカレノン組成物に関する。従来より、ユビデカレノンの吸収については、脂溶性ビタミンと同様に主としてリンバ管から吸収されるものであることが知られている。しかししながら、ユビデカレノンの吸収量はごく僅かであり、ラットを用いての吸収実験によればゴマ油あるいは植物臍塗に溶解して投与した場合に48時間における吸収率は1.0%であり、また HCO-60 によって溶解して投与した場合でも吸収率は1.5%

である (Chem. Pharm. Bull. (20) 2585 (1972))。

他方、従来より、脂溶性医薬品の製剤についての工夫は、もっぱら投与時にかける溶解もしくは乳化・分散を目的として設計されたものが多く、例えば、ゴマ油、落花生油、オリーブ油等の植物油に溶解する方法もしくはアラビアゴム、加水分解ゼラチン (BYCO-E) 等の天然高分子あるいはヒドロキシプロピルセルローズなどの合成高分子によって乳化・分散する方法が採用されており、脂溶性医薬品の一例市販品においても、そのまま混合もしくは混着させたものが主流であり、そのほかに溶解型、乳化型、分散型のものが工夫されている。従って、ユビデカレノンの製剤化に当っても、前記の混合型、溶解型、乳化型、分散型の製剤を適用することは当業者が容易に実施するところである。

しかしながら、ユビデカレノンの吸収困難性は、従来から行なわれているどとき溶解型、乳化型もしくは分散型の製剤を工夫することによっても根本的に改善されることはない。本発明者は本発明

の対照実験例の中ににおいてこの事実を確認している。

また、ユビデカレノンのごとき脂溶性医薬品のリンパ管からの吸収を積極的に促進せしめる手段として、脂溶性医薬品をミセル化する方法が近年著しく研究されるようになり、ポリソルベート80、HCO-60、胆汁酸塩などの親水性界面活性物質によるミセル化処理並びに吸収実験が報告されている。しかしながら、前記のラット用いた吸収実験の例に見るととく、胆汁酸塩を用いても、ゴマ油に溶解した場合に比較して吸収率は変わらず、またHCO-60を用いた場合は、吸収率はある程度は改善されるものの、未だ不十分である。

なお、これらの親水性界面活性剤について、胆汁酸塩は胃粘膜を障害することが知られており、また非イオン界面活性剤も消化管粘膜を障害する恐れがある。

かかる事情にかんがみ、本発明者は、ユビデカレノンの吸収を増大せしめるためのユビデカレノン組成物について種々検討した。その結果、ユビ

デカレノンを高級脂肪酸もしくはそのモノグリセライドと共に投与した場合には、著しく吸収が良好になることを見出した。本発明を完成した。

すなわち、ユビデカレノンの吸収促進のために従来技術から参考されるものは、ミセル化を利用して胆汁酸塩、HCO-60等の親水性界面活性物質を組成成分とする程度のことであるが、本発明は、むしろ逆に親水性の高級脂肪酸あるいは親水性の高級脂肪酸モノグリセライドを組成成分とするこれを特徴としており、その吸収における効果は、従来技術の効果をはるかに越えるものである。

本発明の構成はユビデカレノンと高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物とからなる組成物であるところ、この構成は新規であり、従来技術から容易に推考できないものである。

ユビデカレノン、別名コエンザイムQ<sub>10</sub>は、脂機能の改善に有効な医薬品であり、臨床で広く利用されている。

本発明で使用される高級脂肪酸は炭素数1,2な

-4-

いし1.8の飽和又は不飽和の脂肪酸であり、特に著しい効果を示すものはオレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの不飽和脂肪酸である。なお本発明に係る高級脂肪酸に代えてその高級脂肪酸の金属塩を使用してもよい。この場合は、その高級脂肪酸の金属塩が消化管内において加水分解を受け高級脂肪酸となるので、事实上、高級脂肪酸を組成成分とした場合と同等の結果となる。

高級脂肪酸のモノグリセライドは従来から食品加工における親油性非イオン界面活性剤として使用されて来たものである。前述のごとくユビデカレノンの吸収を改善するために親水性の界面活性剤を使用してミセル化することは従来技術として知られていたものであるが、逆に親水性の非イオン界面活性剤である高級脂肪酸モノグリセライド単独によってユビデカレノンのリンパ管吸収を増大する技術は従来全く知られていないかった。

本発明で使用される高級脂肪酸モノグリセライドにおける高級脂肪酸は炭素数1,2ないし1.8の飽和又は不飽和の脂肪酸であり、特に著しい効果

を示すものは、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの不飽和脂肪酸である。

高級脂肪酸および高級脂肪酸モノグリセライドは相互に代替が可能である。従って高級脂肪酸と高級脂肪酸モノグリセライドの混合物を本発明の組成成分とするときは、その組合比は任意であり、割合はない。

ユビデカレノン1部に対する高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物の混合比率は、0.2部以上が必要である。吸収実験によれば、混合比率と共に吸収も大きくなるが、1.0部以上では吸収率に差は生じない。

組成物を構成せしめるための混合の方法は、各成分原料を固体のまま単に混ぜてもよく、また溶解してもよい。また熔融してから練合してもよい。スプレー・ドライニング法によって組成物をなすこともできる。ユビデカレノンを結晶セルロース、アエロジル等の賦形剤にいったん複合させてから、高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物と一緒にすることもできる。

-6-

必要に応じて加える乳化剤には、精晶セロロース、アエロジール、コーンスター、ヒドロキシプロピルセルローズ、乳糖、アラビアゴム、加水分解ゼラチン等を使用することができる。

本発明の組成物は、粉末剤であることはもちろん、さらに結合剤を加えて顆粒剤とすること、さらに圧縮して錠剤とすること、あるいは、粉末剤もしくは顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることは自由である。

また、油状の高級脂肪酸もしくは高級脂肪モノグリセライド又はその混合物を組成成分とし、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることも自由である。

次に本発明の組成物がユビキノンのリバ骨吸収を増大する効果のあることを以下の効果例により明らかにする。

#### 1. 試料の調整

##### 対照試料1

ユビデカレノン1部を60℃の水浴上で加温した乳鉢にとり、搗歯し、アビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

-7-

-8-

##### 検体試料1

オレイン酸モノグリセライド30部を60℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、混和する。これにアビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

##### 検体試料2

リノレン酸モノグリセライド30部を60℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、混和する。これにアビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

##### 検体試料3

バルミチン酸モノグリセライド30部を80℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、混和する。これにアビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

##### 検体試料4

オレイン酸30部を60℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、混和する。これにアビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

少しづつ加えて均一に混和して試料とした。

##### 対照試料2

ヒドロキシプロピルセルローズ1部を少量の水に溶解し、60℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、均等に分散する。この分散液に乳糖44部を少しづづ加えて均質とし乾燥後溶解して試料とした。

##### 対照試料3

ゴマ油30部を60℃に加温し、60℃で溶解したユビデカレノン1部を加え、溶解する。これにアビセル44部を少しづづ加えて均質とし、試料とした。

以上の試料は本発明の効果と比較するために調製された対照試料であり、ユビデカレノンをそのまま(対照試料1の場合)、もしくは分散(対照試料2の場合)、もしくは溶解(対照試料3の場合)して、賦形剤に吸着せしめたものである。これに対し、以下の検体試料は、本発明の構成に係るものである。

また以下の検体試料は検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドの含有量を変えて調製した試料であり、検体試料1と同様の方法により調製したものである。

##### 検体試料1-A

検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドを0.2部にして調製した試料。

##### 検体試料1-B

検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドを0.5部にして調製した試料。

##### 検体試料1-C

検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドを1部にして調製した試料。

##### 検体試料1-D

検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドを5部にして調製した試料。

##### 検体試料1-E

検体試料1においてオレイン酸モノグリセライドを10部にして調製した試料。

-9-

-10-

## 検体試料1-ア

検体試料1-アにおいてオレイン酸モノグリセライドを50部にして調製した試料。

## II. 吸収実験の方法

## 1. 使用動物

ウイスター系雄性ラット(体重250~300g)に胸管リンパ管カニューレーションを施し、ボールコンケージに入れて一夜放置後にかかるリンパ液流量を測定し、その流出量が1ml/時間以上あるラットを実験に使用した。

## 2. 吸収実験

① ラットを15時間絶食(ただし、生理食塩水は自由に与えた)させた後、前記の各試料7.5mg(ニビデカレノンとして1mg)をスピッファールに秤取し、0.5mlの水を加え、分散させたものをカプセルで経口投与した。

② また投与はクロスオーバー法に準じて行った。すなわち、3匹のラットにそれぞれ3種の試料を別々に投与し、一日毎に投与試料を順次組みかえ、最後にもう一度、最初に投与した試料と

同種の試料を投与して吸収率に日間変動がないことを確認した。なお、1つの試料については5回の吸収実験を行い、その平均値を求めた。

## 3. 定量

採集したリンパ液からニビデカレノンを抽出し、高通度体クロマトグラフィー(充填剤メクレオジルC-18、展開溶媒1.00mL-エチルアルコール、カラム2.5cm×0.45cm、流速1.5mL/min)にかけ、275nmのUV吸収を測定する。

なお、リンパ液中にはもともと生体中に存在するエンドジェネシスなニビデカレノンが含まれているので、経口投与前にあらかじめその量を測定しておき、経口投与後の測定値から補正した。

## III. 結果

1. 対照試料1ないし3及び検体試料1ないし5について、経口投与後24時間のリンパ管吸収率は次の表1のごとくであった。

表1

試料	組成及び組成比	リンパ管吸収率(%)
対照1	ニビデカレノン 結晶セルロース 4.4	2.28(1.89~2.66)%
対照2	ニビデカレノン EPC-1(A) 結晶セルロース 4.4	2.96(1.95~4.26)%
対照3	ニビデカレノン ゴマ油 結晶セルロース 4.4	2.71(1.99~3.17)%
検体1	ニビデカレノン モノオレイン(B) 結晶セルロース 4.4	7.56(4.95~9.15)%
検体2	ニビデカレノン モノリノレイン(C) 結晶セルロース 4.4	6.71(6.28~7.59)%
検体3	ニビデカレノン モノパルミチン(D) 結晶セルロース 4.4	5.53(4.53~6.97)%
検体4	ニビデカレノン オレイン酸 結晶セルロース 4.4	8.17(6.63~9.41)%

試 (a) H P C - L : ヒドロキシプロピルセルロ

## -メル

- (b) セノオレイン：オレイン酸モノグリセラ  
イド
- (c) セノリノレイン：リノレン酸モノグリセ  
ライド
- (d) セノペルミテン：バルミナン酸モノグリ  
セライド
- (e) リンバ管収率を西田又は工芸における  
測定値の平均値で示した。カコ内は測  
定値の下限値および上限値を示す。
2. 試体試料1-Aないし1-Dおよび試体試  
料1について、経口投与後24時間のリンバ管収  
率は、次の表2のごとくであった。

表2

試 料	量及び組成比	リンバ管収率 <sup>(a)</sup>
試体1-A	ユビデカレノン 1 セノオレイン 0.2 結晶セルロース 4.4	3.74
試体1-B	ユビデカレノン 1 セノオレイン 0.5 結晶セルロース 4.4	4.89
試体1-C	ユビデカレノン 1 セノオレイン 1 結晶セルロース 4.4	5.50
試体1-D	ユビデカレノン 1 セノオレイン 5 結晶セルロース 4.4	6.10
試体1-E	ユビデカレノン 1 セノオレイン 1.0 結晶セルロース 4.4	5.58
試体1	ユビデカレノン 1 セノオレイン 3.0 結晶セルロース 4.4	6.80
試体1-F	ユビデカレノン 1 セノオレイン 5.0 結晶セルロース 4.4	6.08

試 (a) リンバ管収率を二回の平均値で示した。

次に本発明を、以下の実施例をもって、さらに  
詳細に説明する。

## 実施例1

ユビデカレノン4.4タブレットモノオレイン2.5タ  
ブレットに入れ、約6.0gの水溶上で溶解して混合  
する。これに結晶セルロース6.8gを加え、研和  
してユビデカレノンの乳化膏とする。

## 実施例2

ユビデカレノン1タブレット約6.0gの水溶上で溶解  
させ、オレイン酸4.9タブレットを加えて混合し、ユビデ  
カレノンのオレイン酸溶液とする。

## 実施例3

アラビアゴム1.5gを蒸留水1gに溶解し、  
この中に乳糖2.9gを加え、被覆を6.0gにす  
る。別にユビデカレノン1.0gをリノール酸5.0  
g中に加え、約6.0gの水溶上で加温溶解する。  
アラビアゴムの着色をボリトロントンで接着を  
始め、この中へユビデカレノンのリノール酸溶  
液を徐々に加え、乳化を行なう。この乳化液を回転  
円盤式の攪拌充填機で吹拂充填して乳化液ユビ

カレノン末とする。

## 実施例4

実施例1によって調したユビデカレノン乳化膏  
1.25gにコーンスターク5.4gおよびカルシウ  
ムステアレート1.1gを加えて、均等に混合し、3  
号の硬カプセルに1.80gづつ充填する。

## 実施例5

実施例2によって調したユビデカレノンのオレ  
イン酸溶液を充填して軟カプセル剤とする。

## 実施例6

ユビデカレノン5.5タブレットエマルジャー④MO  
(セノオレイン)2.5タブレット約6.0gの水溶上で溶  
解して混合した後、結晶セルロース6.0gに均等  
に乳化させる。これに乳糖3.7gおよびコーンス  
ターク2.0gを加えて混合する。次に、H P C -  
L 1.0gをエタノールに溶かした液をてこの乳化  
液を被覆し、被覆物を直徑0.7mmのスクリーンをつ  
けたエックベレッターで造粒する。4.0gで乾燥  
した後、顆粒を2.0メッシュのふるいで整粒する。  
この整粒にCMC 1.0gを加えた後、カルシウム

手続補正書(自亮)

昭和55年6月27日

ステアレート0.5%およびタルク2.5%を8.0メッシュのふるいを通じてふりかけて均等に混合後、直径8mm、重量19.0gに打抜する。

## 実施例7

ユビデカレノン1.0%およびアトモス<sup>④</sup>3.0% (モノオレイン) 2.0%を約6.0gの水浴上で加温溶解した後、熱量セルロース1.0%を均等に混ぜさせる。これに乳糖7.30%およびコーンスターチ1.0%を加えて混合後、HPC-L4.0%を熱かしたエタノール溶液で練合する。練合物は直徑0.5mmのスクリーンの円筒型粒機で造粒する。4.0gで乾燥後、整粒して無粒剤とする。

特許庁長官 川原紀雄

## 1. 事件の表示

昭和54年特願昭第93636号

## 2. 発明の名称

吸収良好なユビデカレノン組成物

## 3. 補正する者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 112

住所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

名 称 (021) イーザイ株式会社

代表者 内藤嘉次

## 4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



-18-

## 5. 補正の内容

明細書の発明の詳細な説明を以下(1)～(6)のごとく補正する。

(1) 明細書第1頁第7行目乃至第10行目において「ポールコンケージに入れて一夜放置後ににおけるリンパ流出量を測定し、その流出量が約1ml/時間以上あるラットを実験に使用した。」とあるのを  
「ポールマンケージに入れて20時間放置し、その間ににおけるリンパ流出量が2.0ml以上あるラットを実験に使用した。」と  
訂正する。

(2) 明細書第1頁第3行目において  
「5匹の吸収実験を行い、その平均値を求めた。」  
とあるのを

「六匹の吸収実験における平均値を求めた。」  
に訂正する。

(3) 明細書第1頁第9行目において  
「四匹又は五匹」とあるのを  
「六匹」に訂正する。

(4) 明細書第1頁第5行目、第9行目、  
第16行目および明細書第17頁第12行目において、それぞれ「水浴上」とあるのを  
「水浴上」に訂正する。

以上